

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 61-152677

(43)Date of publication of application : 11.07.1986

(51)Int.Cl.

C07D333/22
C07D333/28
C07D333/38
C07D333/42

(21)Application number : 59-279429

(71)Applicant : SEITETSU KAGAKU CO LTD

(22)Date of filing : 26.12.1984

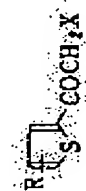
(72)Inventor : KATO KUNIOKI
KAWAMURA MASAO
ITSUDA HIROSHI
KANAZAWA TADASHI

(54) PRODUCTION OF 2-HALOACETYLTHIOPHENE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the titled compound useful as an intermediate raw material of pharmaceuticals, agricultural chemicals, etc., in high yield, by using an inexpensive lower alcohol as a solvent, and halogenating 2-acetylthiophene compound in the solvent, thereby promoting the reaction easily and facilitating the separation of the objective compound from the reaction mixture.

CONSTITUTION: The 2-haloacetylthiophene of formula II (X is Cl, Br or I) can be produced by halogenating the 2-acetylthiophene compound of formula I (R is H, halogen, 1W4C alkyl, nitro, carboxy or substituted phenyl) (e.g. 2-acetyl-5- chlorothiophene) with equimolar amount of a halogen such as Br₂ in a lower alcohol such as methanol at 20W90° C, and preferably adding water to the reaction system to promote the hydrolysis.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

⑨ 日本国特許庁 (J P)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭61-152677

⑪ Int. Cl. ⁴

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和61年(1986)7月11日

C 07 D 333/22
333/28
333/38
333/42

8214-4C
8214-4C
8214-4C
8214-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑭ 発明の名称 2-ハロアセチルチオフエン類の製造法

⑮ 特 願 昭59-279429

⑯ 出 願 昭59(1984)12月26日

⑰ 発 明 者	加 藤 邦 興	明石市魚住町西岡714-1
⑰ 発 明 者	河 村 昌 男	明石市東朝霧丘18-10
⑰ 発 明 者	五 田 博	姫路市飾磨区今在家1044
⑰ 発 明 者	金 沢 正	加古川市志方町細工所497-2
⑰ 出 願 人	製鉄化学工業株式会社	兵庫県加古郡播磨町宮西346番地の1

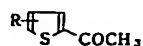
明 細 書

1. 発明の名称

2-ハロアセチルチオフエン類の製造法

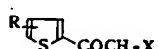
2. 特許請求の範囲

(1) 一般式 (I)



(ここに R は水素原子またはハロゲン原子、C₁ ~ C₄ のアルキル基、ニトロ基、カルボキシル基、置換フェニル基を示す。) で表わされる 2-アセチルチオフエン類を低級アルコール中でハロゲン化することを特徴とする。

一般式 (II)



(ここに R は水素原子またはハロゲン原子、C₁ ~ C₄ のアルキル基、ニトロ基、カルボキシル基、置換フェニル基、X は Cl, Br, I を示す。) で表わされる 2-ハロアセチルチオフエン類の製造法。

(2) 低級アルコールがメタノールである特許請求の範囲 (I) 記載の方法。

(3) ハロゲン化したのち水を添加する特許請求の範囲 (I) 記載の方法。

3. 発明の詳細な説明

[発明の目的]

(産業上の利用分野)

本発明は、2-ハロアセチルチオフエン類の製造に関するものである。

2-ハロアセチルチオフエン類、たとえば 5-ブロモアセチル-2-チオフエンカルボン酸は、医薬、農薬等の中間原料として有用な物質である。

(従来の技術)

2-ハロアセチルチオフエン類を製造する方法として、従来、一般に 2-アセチルチオフエン類を酸性溶媒、特に酢酸中でハロゲン化する方法 (日化誌 77 804-9 (1956))、あるいは鉄等の触媒を用い、不活性溶媒、たとえば四塩化炭素を溶媒としてハロゲン化する方法 (J. Am. Chem. Soc

特開昭61-152677 (2)

70 686 (1948)) 等が知られている。

(発明が解決しようとする問題点)

従来法による前記した反応は、

(1) 副生成物としてかなりの量の 2-ジハロアセチルチオフエン類が生成し、低収率である。

(2) 副生成物との分離が困難である。

(3) 前者に示された反応では、反応温度が高く反応後、目的反応物の収率を維持しながら酢酸を除去することが困難であり、後者は触媒の分離除去等に問題があり、いずれも工業的に有利な方法とはいえない。

本発明は上記した従来法の欠点を排除して、反応を容易に促進し、反応後の分離が簡単で、かつ安価な低級アルコールを溶媒として用い、2-アセチルチオフエン類をハロゲン化し、高収率で2-ハロアセチルチオフエン類を工業的に製造する方法を提供するものである。

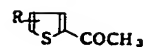
(発明の構成)

(問題を解決するための手段)

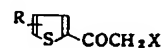
アセチル-5-クロロチオフエン、2-アセチル-5-ヨードチオフエン、2-アセチル-5-ブロモチオフエン、5-アセチル-2-チオフエンカルボン酸、5-アセチル-2-フェニルチオフエン、5-アセチル-2-β-トルイルチオフエン、5-アセチル-2-β-クロロフェニルチオフエン、2-アセチル-4-ニトロチオフエン、2-アセチル-5-メチルチオフエン、2-アセチル-3-メチルチオフエン、2-アセチル-5-エチルチオフエン、2-アセチル-5-n-プロピルチオフエン等がある。

ハロゲン化に際して使用する低級アルコールは原料の2-アセチルチオフエン類を溶解するものであれば、いずれも使用出来、その例としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール等があげられる。中でもメタノールは取扱い易ならびに経済的な見地から有利に使用される。ハロゲン化に際し、ハロゲンの使用量は2-アセチルチオフエン類に対して等モルが良く、

本発明の要旨は、一般式 (I)

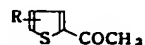


[ここに R は水素原子またはハロゲン原子、C₁~C₄ のアルキル基、ニトロ基、カルボキシル基、置換フェニル基 (1 個のハロゲンまたは低級アルキル基で置換されたフェニル基をいう。) を示す。] で表わされる 2-アセチルチオフエン類を低級アルコール中でハロゲン化し、一般式 (II)



(ここに R は一般式 (I) で示した R と同じ、X は Cl, Br, I を示す。) で表わされる 2-ハロアセチルチオフエン類を製造する方法である。

本発明の原料として用いる一般式 (I)

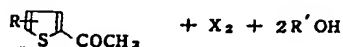


(ここに R は前記したとおりである。) で表わされる 2-アセチルチオフエン類を例示すると、2-アセチルチオフエン、2-

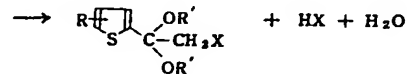
ことさら過剰に加える必要はない。また、ハロゲン化の際の反応温度は 20~90℃、望ましくは 30~50℃ の範囲で行なうと好結果が得られる。温度が低すぎると原料が溶解せず、反応速度がおそく、また逆に温度が高すぎると不均化反応を起こし、副生成物が生成するため収率が低下する。

(作 用)

本発明の反応機構は詳かではないが、下記のとおりであると推定される。



(I)



(III)



(II)

特開昭61-152677(3)

すなわち、2-アセチルチオフエン類(I)を低級アルコール中でハロゲン化すると一般式(III)

(ここにRは前記一般式(I)のRと同じ、R'はC₁~C₄のアルキル基、XはCl, Br, Iを示す。)で表わされる2-ハロアセチルチオフエンジアルキルケタール類が生成し、これが反応中に生成するハロゲン酸の触媒作用により加水分解し、高収率で2-ハロアセチルチオフエン類が得られると考えられる。

従ってハロゲン化反応後、加水分解を促進するために水を添加することが望ましい。

(実施例)

本発明の具体的な実施例について以下に示す。

実施例1

2-アセチル-5-クロロチオフエン16.05g(0.1モル)をメタノール180gに溶解したのち、30~40℃の温度にて臭素16.0g(0.1モル)を1時間かけて滴下した。さらに10分間攪拌したのち、水80gを添加し、室温で30分間攪拌し

た。

その後50℃以下に保持して一部メタノール、水を留去し、析出した結晶を別、水洗、乾燥して淡黄色の2-ブロモアセチル-5-クロロチオフエン22.5g(融点72~73℃)を得た。収率は93.9%であった。

実施例2~10

表-1に示した出発原料とハロゲン化剤を用いた以外は、実施例1と同様の操作を行ない、得られた結果を実施例2~10として表-1に示した。

実施例11

5-アセチル-2-チオフエンカルボン酸17.0g(0.1モル)をイソプロパノール180gに溶解したのち、30~40℃にて臭素16.0g(0.1モル)を1時間かけて滴下した。さらに、10分間攪拌したのち、水80gを添加し、室温で30分間攪拌した。その後50℃以下で一部イソプロパノールおよび水を留去し、析出した結晶を別、水洗、乾燥して淡黄色の5-ブロモアセチル-2-

チオフエンカルボン酸22.7g(融点144~146℃)を得た。収率は91.2%であった。

(効果)

本発明の方法で2-ハロアセチルチオフエン類を製造すれば副生物である2-ジハロアセチルチオフエン類の生成が少なく、高い収率で目的物を得ることが出来る。

表-1

実施例	原料	ハロゲン化剤	生成物	融点(℃)	収率(%)
2	2-アセチルチオフエン	臭素	2-クロロアセチルチオフエン	47~48	93.5
3	"	臭素	2-ブロモアセチルチオフエン	*1 油状 *2 (b ₁ 143-145)	92.3
4	2-アセチル-5-プロモチオフエン	"	2-ブロモ-5-プロモアセチルチオフエン	90-92	93.6
5	2-アセチル-5-メチルチオフエン	"	2-ブロモアセチル-5-メチルチオフエン	*1 油状 *2 (b ₁ 159-161)	93.1
6	2-アセチル-4-メチルチオフエン	"	2-ブロモアセチル-4-メチルチオフエン	106-108	92.4
7	5-アセチル-2-プロモチオフエン	"	5-ブロモアセチル-2-プロモチオフエン	115-116	96.2
8	5-アセチル-2-プロモチオフエン	"	5-ブロモアセチル-2-プロモチオフエン	127-128	96.5
9	5-アセチル-2-プロモチオフエン	"	5-ブロモアセチル-2-プロモチオフエン	134-135	95.5
10	5-アセチル-2-チオフエンカルボン酸	"	5-ブロモアセチル-2-チオフエンカルボン酸と5-ブロモアセチル-2-チオフエンカルボン酸の混合物	164-166	*4 94.5

特開昭61-152677(4)

*₁ 油状生成物は減圧蒸留にて取得した。

*₂ 全圧 4 Torr の時の沸点

*₃ 全圧 13 Torr の時の沸点

*₄ 混合物としての全収率

このうち 5-ブロモセチル-2-チオフエンカルボ
ン酸の収率 81.5 %

5-ブロモセチル-2-チオフエンカル
ボン酸メチルエステルの収率 13 %

出願人 製鉄化学工業株式会社
代表者 佐々木 浩

特許法第17条の2の規定による補正の掲載

平 3.10.22発行

昭和 59 年特許願第 279429 号(特開昭
61-152677 号, 昭和 61 年 7 月 11 日
発行 公開特許公報 61-1527 号掲載)につ
いては特許法第17条の2の規定による補正があっ
たので下記のとおり掲載する。 3 (2)

Int. Cl. 5	識別 記号	庁内整理番号
C07D333/22		7822-4C
333/28		7822-4C
333/38		7822-4C
333/42		7822-4C

6. 補正の対象

明細書の「特許請求の範囲」の欄および
「発明の詳細な説明」の欄

7. 補正の内容

(1) 特許請求の範囲を別紙の通りに訂正する。

(2) 明細書第4頁第10行目、「XはC₂、B
r、Iを示す。」を「Xはハロゲン原子を示す。
」に訂正する。

(3) 明細書第4頁第12行目、「方法である。
」の次行に、「Xで示されるハロゲン原子とは塩
素、臭素、ヨウ素等である。フェニル基に置換す
る低級アルキル基とは炭素数1~4の直鎖または
分岐鎖のアルキルであって、メチル、エチル、ブ
ロビル、ブチル等が例示される。」を加入する。

(4) 明細書第5頁第14行目、「いずれも使用
出来、その例としては」を「いずれも使用出来、
通常C₁~C₄のアルコールが用いられ、その例
としては」に訂正する。

(5) 明細書第5頁第18行目、「ハロゲンの使
用量は」を「ハロゲンとしては塩素、臭素、ヨウ

平成 3.10.22 発行

手続補正書

平成3年7月5日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

昭和59年特許願第279429号

2. 発明の名称

2-ハロアセチルチオフェン類の製造法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名 称 住友精化株式会社

4. 代理人

居所 〒540 大阪市中央区北浜東2番12号

天満八軒家ビル4階

細田・根本国際特許事務所

In 06(949)0035

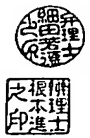
氏名 (9583) 弁理士 細田 芳徳

居所 同 所

氏名 (9542) 弁理士 根本 進

5. 補正命令の日付

自発(「出願審査請求書」と同時提出)



特許庁

素等が用いられ、その使用量は」に訂正する。

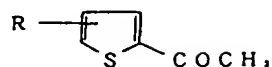
(6) 明細書第7頁第4行目、「XはC₂、B r
、Iを示す。」を「Xはハロゲン原子を示す。」
に訂正する。

(7) 明細書第7頁第11行目、「ことが望まし
い。」の後に「加水分解に際し、添加使用される
水の量は原料の2-アセチルチオフェン類に対し
、1~100倍モルが適量である。1倍モルより
少ない量では加水分解が完全に行われず、また1
00倍モルより多くを添加してもそれに見合う効
果は得られず、容積効率が悪くなるため好まし
くない。」を加入する。

平成 3.10.22 発行

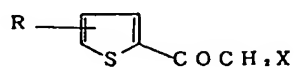
2. 特許請求の範囲

(I) 一般式 (I)



(ここにRは水素原子またはハロゲン原子、C₁～C₄のアルキル基、ニトロ基、カルボキシ基、置換フェニル基を示す)

で表わされる2-アセチルチオフェン類を低級アルコール中でハロゲン化することを特徴とする一般式 (II)



(ここにRは一般式 (I) で示したRと同じ、Xはハロゲン原子を示す)

で表わされる2-ハロアセチルチオフェン類の製

造法。

(2) 低級アルコールがメタノールである特許請求の範囲(I)記載の方法。

(3) ハロゲン化したのち水を添加する特許請求の範囲(I)記載の方法。